

New 4-arylmethyl-1H-pyrazol-3-amine derivs. - useful as antibacterials, anxiolytics and sedatives and intermediates for other pharmaceuticals

Patent Assignee: EGE G

Inventors: EGE G; PROSS M

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 4333659	A1	19950406	DE 4333659	A	19931002	199519	B

Priority Applications (Number Kind Date): DE 4333659 A (19931002)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
DE 4333659	A1	G	13	C07D-231/38	

Abstract:

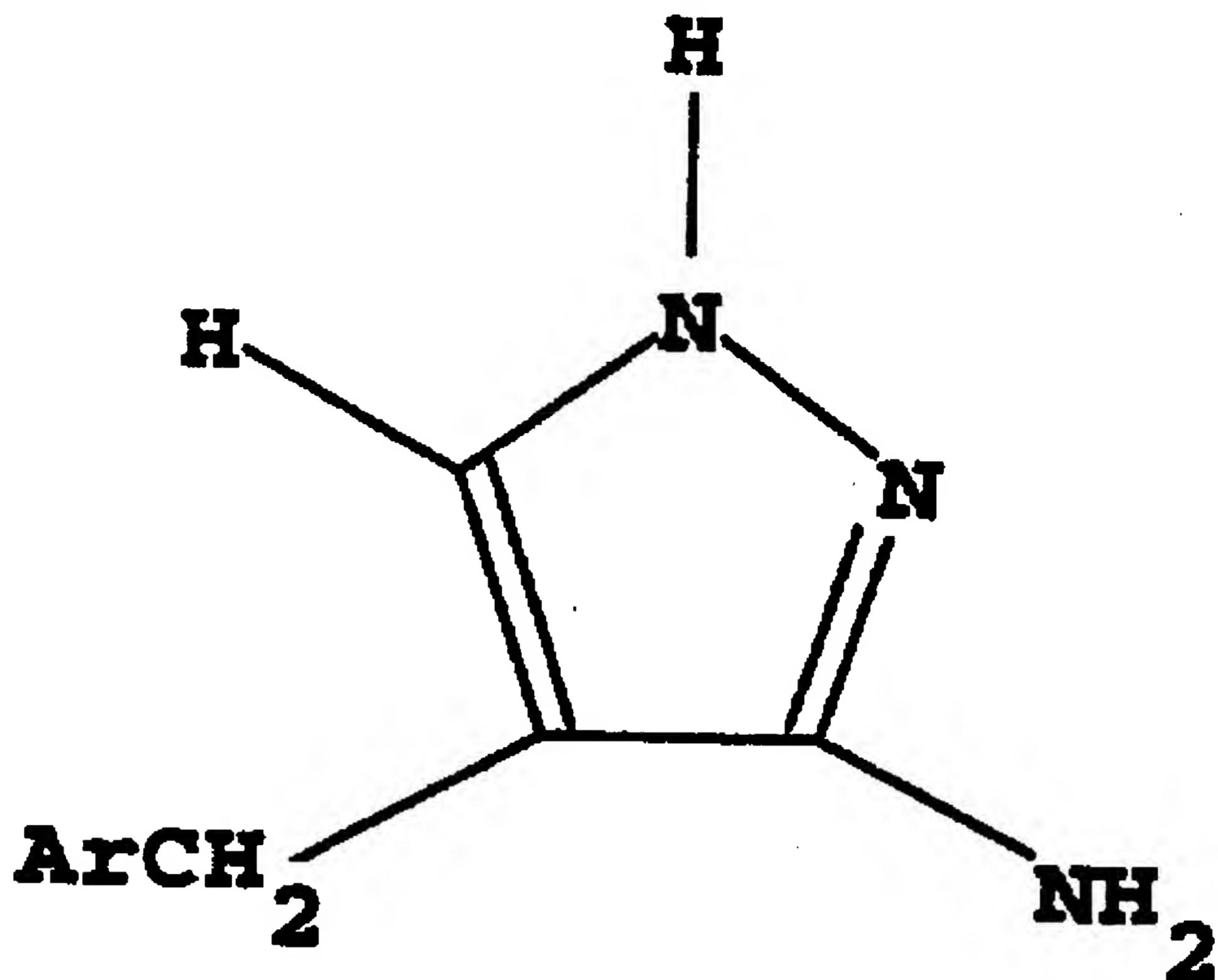
DE 4333659 A

4-aryl(hetaryl)methyl-1H-pyrazol-3-amine derivs. of formula (I) are new: Ar = Ph (opt. mono-to tri-substd. by 1-3C alkoxy or mono substd. by 1-3C alkyl, halo, 1-3C dialkylamino or methylene dioxy), naphthyl or the hetaryl gps. furyl or thienyl. Also claimed are the hydrohalide salts (I). HX, where X = halo.

USE - (I) are antibacterials (effective against e.g. Staphylacocci), anxiolytics and sedatives. (I) are also intermediates in the prepn. of 3-arylmethyl pyrazolo (1,5-a) pyrimidines and 8-arylmethyl-pyrazolo (5,1-c) triazines with anticonvulsive, antiepileptic, muscle relaxing, anxiolytic and sedative properties.

Dwg.0/0





Derwent World Patents Index
© 2001 Derwent Information Ltd. All rights reserved.
Dialog® File Number 351 Accession Number 10238945



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 43 33 659 A 1

⑯ Int. Cl. 6:
C 07 D 231/38

C 07 D 405/06
C 07 D 409/06
C 07 D 487/04
C 07 B 37/10
// (C07D 405/06,
231:38,307:34,317:48)
(C07D 409/06,231:38,
333:04) (C07D
487/04,231:00,
239:00,253:00)A61K
31/53,A01N 43/56,
C07C 255/37,255/34,
255/42

DE 43 33 659 A 1

⑯ Aktenzeichen: P 43 33 659.0
⑯ Anmeldetag: 2. 10. 93
⑯ Offenlegungstag: 6. 4. 95

⑯ Anmelder:

Ege, Günter, Prof. Dr., 68535 Edingen-Neckarhausen,
DE

⑯ Erfinder:

Ege, Günter, Prof. Dr., 68535 Edingen-Neckarhausen,
DE; Proß, Michael, Dipl.-Chem., 68309 Mannheim,
DE

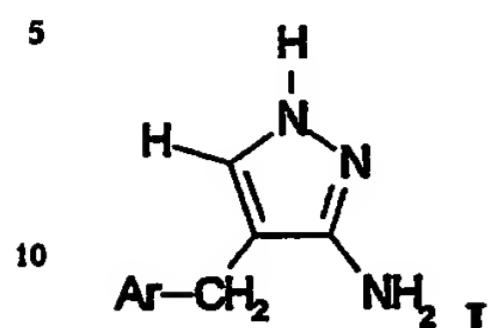
⑯ 4-Arylmethyl-1H-pyrazol-3-amine, deren Salze und Verfahren zu ihrer Herstellung

⑯ Es werden erstmals 4-Aryl(Hetaryl)methyl-1H-pyrazol-3-amine und deren Salze, insbesondere deren Hydrochloride, beschrieben, die selbst brauchbar sind als antibakterielle, anxiolytische und sedative Mittel oder als Zwischenprodukte zur Herstellung von 3-Aryl(Hetaryl)methyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidinen oder 8-Aryl(Hetaryl)methyl-pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazinen mit antikonvulsiver, antiepileptischer, muskelrelaxierender, anxiolytischer oder sedativer Wirkung, welche in der gleichzeitig eingereichten Patentanmeldung des Anmelders mit dem Titel "Arylmethylsubstituierte Pyrazolo-azine, insbesondere 3-Arylmethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine und Verfahren zur Herstellung von 8-Arylmethyl-pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazinen", eingereicht mit dem internen Aktenzeichen AZ: E/P 003, beschrieben wurden.

DE 43 33 659 A 1

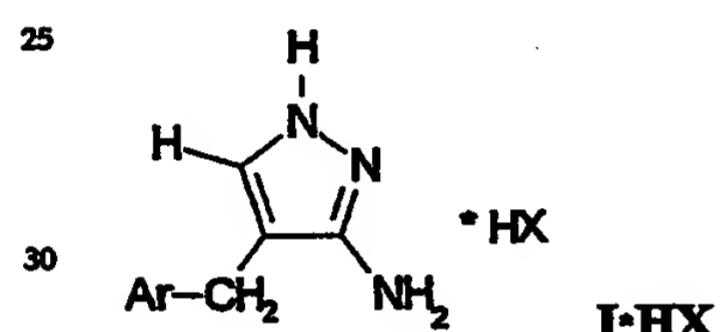
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft 4-Arylmethyl-1H-pyrazol-3-amine der Formel I

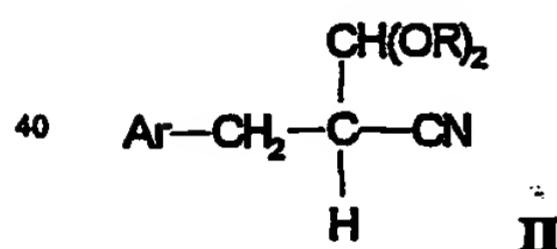


worin Ar ausgewählt ist aus der Reihe der Substituenten:

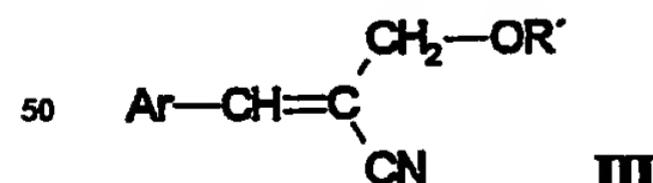
15 Phenyl;
Phenyl, substituiert mit einem bis drei Substituenten aus der Gruppe Alkoxy (C₁–3);
Phenyl, substituiert mit einem Substituenten aus der Gruppe Alkyl (C₁–3), Halogen, Dialkylamino (C₁–3) und
Methylendioxy;
Naphthyl;
20 Furyl;
Thienyl;
wobei die beiden letzteren als Hetaryl bezeichnet werden,
sowie Salze der 4-Aryl(Hetaryl)methyl-1H-pyrazol-3-amine mit der allgemeinen Formel I • HX



45 worin Ar die oben genannte Bedeutung hat und X ausgewählt ist aus der Gruppe Halogen, vorzugsweise Chlor,
35 und drei Verfahren zu deren Herstellung, die im folgenden mit Verfahren A–C angesprochen werden.
Das Verfahren A geht von 3-Aryl-2-(dialkoxymethyl)-propanitrilen der allgemeinen Formel II aus



45 worin Ar die vorstehende Bedeutung hat und R Alkyl (C₁–3) darstellt, die nach dem nachstehend erwähnten
Rhodium(I)-katalysierten Verfahren aus 3-Aryl-2-(alkoxymethyl)-2-propennitriilen der Formel III



55 worin Ar die vorstehende Bedeutung hat und R' Alkyl (C₁–3) darstellt,
leicht erhältlich sind. Dieses Rhodium(I)-katalysierte Verfahren wird in der gleichzeitig eingereichten Patentan-
meldung des Anmelders mit dem Titel "Verfahren zur Herstellung von 3-Aryl-2-(dialkoxymethyl)-propanitrilen
und ihre Umsetzung zu 5-Arylmethyl-2,4-diaminopyrimidinen, insbesondere von Trimethoprim", eingereicht mit
dem internen Aktenzeichen AZ: E/P 001, ausführlich beschrieben.

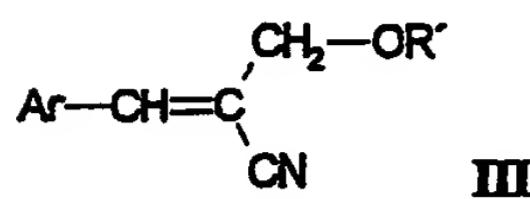
60 Die 3-Aryl-2-(dialkoxymethyl)-propanitrile der Formel II werden in einem wasserhaltigen Lösungalkohol
(C₁–3) in Gegenwart von etwa drei Äquivalenten Hydrazindihydrochlorid und einer Säure, vorzugsweise
konzentrierter Salzsäure, zwei bis fünf Stunden erhitzt. Nach dieser Zeit wird der Lösungalkohol über ein bis
zwei Stunden hinweg kontinuierlich abdestilliert und durch gleiche Mengenanteile Wasser ersetzt. Nach dem
Abkühlen wird die saure, wäßrige Lösung zur Entfernung organischer Anteile mit Diethylether extrahiert, dann
wird mit einer Base, vorzugsweise mit Natriumcarbonat, alkalisch gestellt und anschließend mit einem Gemisch
65 aus Diethylether und Essigsäureethylester extrahiert. Die Produktextrakte, die rohes 4-Arylmethyl-1H-pyrazol-
3-amin der Formel I enthalten, werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Fall der Aufarbeitung zu
freien 4-Arylmethyl-1H-pyrazol-3-aminen der Formel I im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, wobei ein Öl
zurückbleibt, das in einzelnen Fällen kristallisiert. Im Fall der Aufarbeitung zu den Salzen mit der Formel I•HX

DE 43 33 659 A1

wird der Extrakt im Vakuum auf etwa ein Drittel des ursprünglichen Volumens eingeengt und anschließend mit einer Lösung von Halogenwasserstoff in Diethylether versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und im Vakuum über Blaugel/Paraffin getrocknet.

Beim Verfahren B wird direkt von den 3-Aryl-2-(alkoxymethyl)-2-propennitriilen der Formel III

5



10

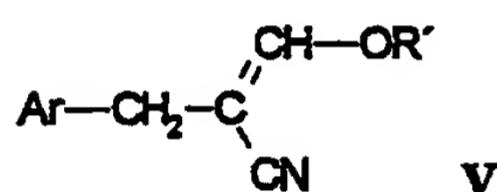
ausgegangen, die in bekannter Weise durch Kondensation von Arylcarbaldehyden mit 3-Alkoxypropanitrilen zugänglich sind [P. Stenbuck, R. Baltzly, H. M. Hood, J Org. Chem. 1963, 28, 1983–1988; R. M. Cresswell, J. W. Mentha, B. S. Hurlbert (Wellcome Foundation Ltd, London), DOS 1 620 729, 1966; Konkordanz zu Neth. Appl. 6 609 626, 1967; Chem. Absfr. 1967, 67, 54157h].

Diese Propennitrie der Formel III werden gemäß einem Verfahren, das von dem Patentanmelder in der gleichzeitig eingereichten Patentanmeldung mit dem Titel "Verfahren zur Herstellung von 3-Aryl-2-(dialkoxy-methyl)-propanitrilen und ihre Umsetzung zu 5-Arylmethyl-2,4-diamino-pyrimidinen, insbesondere von Trimethoprim", eingereicht mit dem internen Aktenzeichen AZ: E/P 001, ausführlich beschrieben wurde, in einem Lösungalkohol zur Entfernung von gelöstem Sauerstoff kurze Zeit unter Stickstoff und unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 0,5–1 Molprozent Rhodium(I)-Katalysator, vorzugsweise Tris(triphenylphosphin)rhodium(I)-chlorid (Wilkinson-Katalysator), und 5 bis 20 Molprozent Alkalimetallalkoxid, vorzugsweise Natriummethoxid, oder Alkali(Erdalkali)metallcarbonat, vorzugsweise wasserfreies Kaliumcarbonat, zur siedenden Lösung gegeben und diese am Rückfluß gehalten bis ein Dünnenschichtchromatogramm kein Edukt mehr zeigt (Dauer etwa 1 bis 10 Stunden). Die Reaktionslösung enthält dann 3-Aryl-2-(dialkoxy-methyl)-propanitril der Formel II und/oder ein (E)/(Z)-Gemisch von 3-Aryl-2-(alkoxymethylen)-propanitril der Formel V.

15

20

25

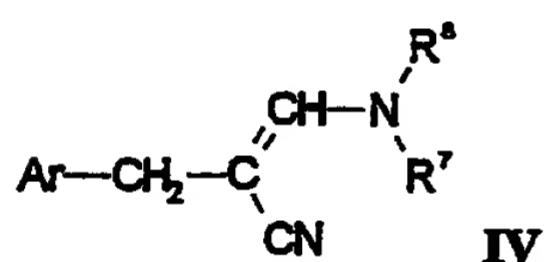


30

Anschließend werden etwa 3 Äquivalente Hydrazindihydrochlorid zusammen mit etwas Wasser und etwas konzentrierter Salzsäure zum Reaktionsgemisch gegeben und es wird weiter wie im Verfahren A vorgegangen.

35

Das Verfahren C geht von 3-Aryl-2-(aminomethylen)-propanitrilen der Formel IV



40

45

aus, vorzugsweise von 3-Aryl-2-(phenylaminomethylen)-propanitrilen ($\text{R}^1 = \text{Phenyl}$, $\text{R}^2 = \text{H}$), die nach literaturbekanntem Verfahren [R. M. Cresswell, J. W. Mentha, R. Seaman (Wellcome Foundation), DOS 2 010 166, 1970; Chem. Abstr. 1971, 74, 12856z] durch Kondensationsreaktion von Arylcarbaldehyden und 3-Aminopropanitrilen leicht zugänglich sind.

50

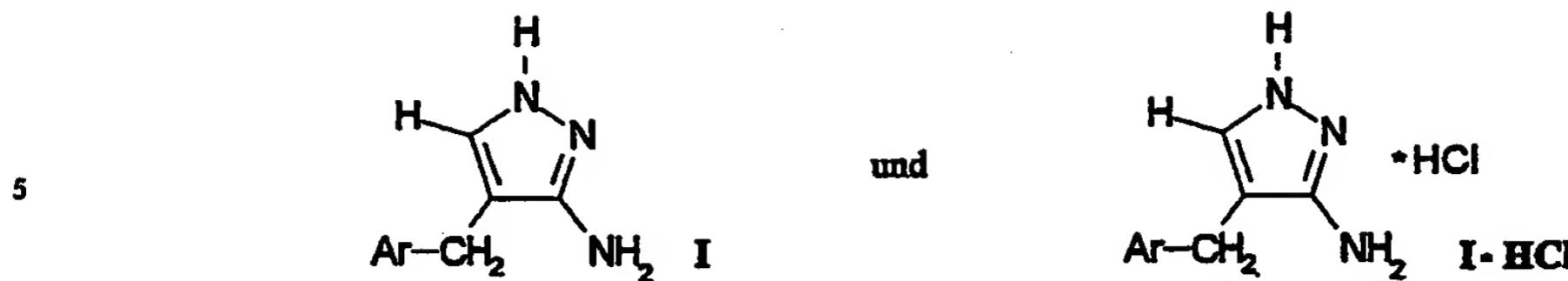
Diese 2-(Aminomethylen)-propanitrile der Formel IV reagieren mit Hydraziniumsalz in wäßrig alkoholischer Lösung schon bei Raumtemperatur über mehrere Stunden hinweg zu den Titelverbindungen der Formel I bzw. I-HX. Die Durchführung der Reaktion in der Siedehitze in Gegenwart von Säure verkürzt einerseits die Reaktionsdauer auf etwa eine Stunde und erhöht andererseits die Ausbeute an 4-Arylmethyl-1H-pyrazol-3-amin der Formel I oder deren Salze mit der Formel I-HX. Die 4-Arylmethyl-1H-pyrazol-3-amino I werden nach Extraktion und säulenchromatographischer Reinigung in guter Qualität erhalten.

55

Die folgenden 4-Arylmethyl-1H-pyrazol-3-amino der Formel I und -3-aminohydrochloride der Formel I-HCl wurden nach den erfundungsgemäßen Verfahren A–C hergestellt:

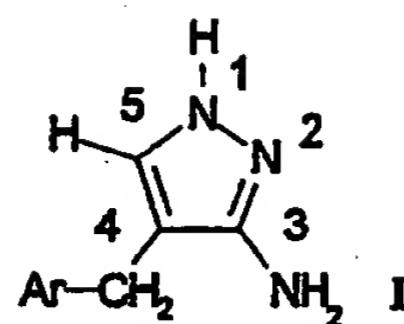
60

65

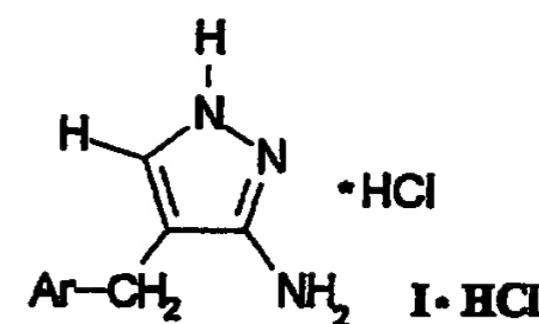


		Ar	Ausbeute (Verfahren)
10	4-Benzyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-aminhydrochlorid	Ia*HCl C ₆ H ₅	49.0 % (A) 58.2 % (B) 73.5 % (C)
15	4-(4-Methoxybenzyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-aminhydrochlorid	Ib*HCl 4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	85.0 % (A) 98.5 % (B) 63.0 % (C)
20	4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-aminhydrochlorid	Ic*HCl 3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	87.6 % (A) 81.2 % (C)
	4-(3,4,5-Methoxybenzyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-aminhydrochlorid	Id*HCl 3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂	78.2 % (A) 77.8 % (B) 69.4 % (C)
25	4-(2,4,6-Methoxybenzyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-amin	Ie 2,4,6-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂	81.7 % (C)
	4-(2,4,6-Methoxybenzyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-aminhydrochlorid	Ie*HCl 2,4,6-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂	53.4 % (B)
30	4-(3,4-Methyldioxybenzyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-amin	If 3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	82.5 % (C)
	4-(3,4-Methyldioxybenzyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-aminhydrochlorid	If*HCl 3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	64.6 % (B) 81.4 % (C)
35	4-(2-Methoxybenzyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-aminhydrochlorid	Ig*HCl 2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	70.3 % (B) 83.4 % (C)
	4-(4-Methylbenzyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-aminhydrochlorid	Ih*HCl 4-CH ₃ -C ₆ H ₄	64.8 % (B) 70.2 % (C)
40	4-(4-Dimethylaminobenzyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-amin	Ii 4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	44.4 % (B) 84.1 % (C)
	4-(4-Fluorbenzyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-aminhydrochlorid	Ij*HCl 4-F-C ₆ H ₄	30.2 % (B) 74.7 % (C)
45	4-(4-Chlorbenzyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-aminhydrochlorid	Ik*HCl 4-Cl-C ₆ H ₄	43.8 % (B) 81.9 % (C)
	4-(2-Chlorbenzyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-aminhydrochlorid	Il*HCl 2-Cl-C ₆ H ₄	73.2 % (C)
	4-(1-Naphthylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-aminhydrochlorid	Im*HCl 1-C ₁₀ H ₇	19.3 % (B) 100 % (C)
50		Hetaryl	
	4-(2-Furylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-amin	In 2-C ₄ H ₃ O	50.3 % (A) 84.6 % (C)
55	4-(2-Thienylmethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-3-aminhydrochlorid	Io*HCl 2-C ₄ H ₃ S	38.2 % (B) 67.1 % (C)

60 Die so hergestellten Titelverbindungen I bzw. I·HCl zeigen die nachfolgenden charakteristischen ¹H-NMR-
δ-Werte in [D₆]Dimethylsulfoxid:



und



5

	Pyrazol-Teil				Aryl(Hetaryl)-Teil				
	1-N-H	3-NH ₂	4-CH ₂	5-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H
Ia·HCl	10.19	10.19	3.78	7.61	7.25	7.25	7.25	7.25	7.25
Ib·HCl	9.85	9.85	3.70	7.58	7.17	6.82	OCH ₃	6.82	7.17
Ic·HCl	9.81	9.81	3.69	7.62	6.92	OCH ₃	OCH ₃	6.84	6.76
Id·HCl	10.00	10.00	3.69	7.70	6.63	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	6.63
Ie	11.10	4.20	3.38	6.86	OCH ₃	6.21	OCH ₃	6.21	OCH ₃
Ie·HCl	10.38	10.38	3.50	7.22	OCH ₃	6.25	OCH ₃	6.25	OCH ₃
If	a)	4.60	3.53	7.06	6.74	O-CH ₂ -O		6.77	6.67
If·HCl	8.85	8.85	3.67	7.60	6.83	O-CH ₂ -O		6.78	6.72
Ig·HCl	10.31	10.31	3.70	7.54	OCH ₃	6.97	7.21	6.86	7.17
Ih·HCl	10.17	10.17	3.73	7.65	7.16	7.08	CH ₃	7.08	7.16
Ii	11.13	4.15	2.82	7.00	7.03	6.64	(CH ₃) ₂ N	6.64	7.03
Ij·HCl	10.34	10.34	3.77	7.63	7.29	7.06	F	7.06	7.29
Ik·HCl	10.50	10.50	3.79	7.72	7.29	7.35	Cl	7.35	7.29
Il·HCl	9.12	9.12	3.86	7.50	Cl	7.19-7.33 u. 7.36-7.45			
Im·HCl	10.48	10.48	4.26	7.43	1-Naphthyl-Substituent				
In	10.90	4.79	3.63	7.11	O	6.01	6.31	7.45	—
Io·HCl	7.00	7.00	3.88	7.41	S	6.86-6.92		7.28	—

45
a) Signal konnte im Spektrum nicht aufgefunden werden.

Die erfindungsgemäßen Verfahren ermöglichen die Herstellung von in 4-Stellung arylmethylsubstituierten 1H-Pyrazol-3-aminen von denen es bisher noch keine Vertreter mit der genannten Substitution gibt. Die 4-Arylmethyl-1H-pyrazol-3-amine der Formel I sowie ihre Salze mit der Formel I·HX zeigen antibakterielle Wirkung und bieten auch Aussichten auf Anwendungen im Bereich der Heilkunde, insbesondere als Anxiolytika und Sedativa. Darüber hinaus sind sie Ausgangsprodukte für die Herstellung von 3-Arylmethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidinen und 8-Arylmethyl-pyrazolo[5,1-c]triazinen mit antikonvulsiver, antiepileptischer, muskelrelaxierender, anxiolytischer oder sedativer Wirkung. Zu Offenbarungszwecken wird ausdrücklich auf die gleichzeitig eingereichte Patentanmeldung des Anmelders mit dem Titel "Arylmethylsubstituierte Pyrazolo-azine, insbesondere 3-Arylmethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine und Verfahren zur Herstellung von 8-Arylmethylpyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazinen", eingereicht mit dem internen Aktenzeichen AZ: E/P 003, hingewiesen.

50
55
60
65
Die folgenden Beispiele erläutern die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von 4-Arylmethyl-1H-pyrazol-3-aminen der Formel I und deren Salze der Formel I·HX.

Beispiele

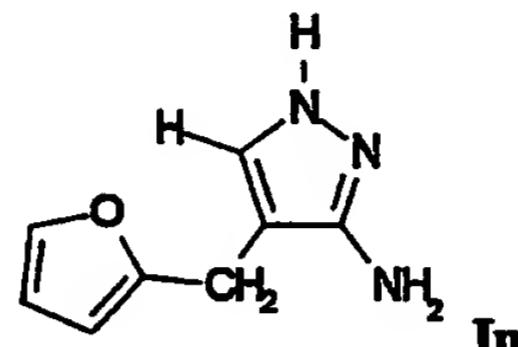
Herstellung der freien 4-Arylmethyl-1H-pyrazol-3-amine

5

Beispiel 1

4-(2-Furylmethyl)-1H-pyrazol-3-amin (Ii) nach Verfahren A

10



15

20 4.88 g (25 mmol) 2-(Dimethoxymethyl)-3-(2-furyl)-propanitril IIi und 7.9 g (75.3 mmol) Hydrazindihydrochlorid werden in einem Gemisch aus 100 ml Ethanol, 20 ml Wasser und 5 ml konzentrierter Salzsäure 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei gegen Ende der Reaktionszeit das Ethanol kontinuierlich abdestilliert und durch gleiche Mengenanteile Wasser ersetzt wurde. Die saure, rote Lösung wird mit Diethylether ausgeschüttet, mit festem Natriumcarbonat alkalisch gestellt und viermal mit 75 ml eines Gemisches von Diethylether und Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es werden 2.05 g (50.3%) braunes, harzartiges Produkt erhalten, das nach ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten identisch mit dem in Beispiel Nr. 6 beschriebenen Produkt ist.
DC: $R_f = 0.30$ (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

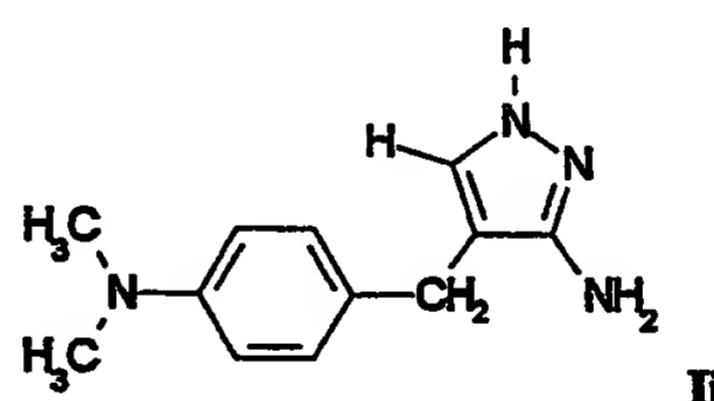
25 Der Substanzfleck wurde durch eine Sprühreaktion [s. Anfärbereagenzien für die Dünnschicht- und Papierchromatographie, E. Merck, Darmstadt, 1984, S. 25, Nr. 77] als aromatisches Amin identifiziert (rote Farbe). Entsprechend wurde auch bei der Herstellung der weiteren 1H-Pyrazol-3-amine der Formel I verfahren.

Beispiel 2

35

4-(4-Dimethylaminobenzyl)-1H-pyrazol-3-amin (Ii) nach Verfahren B

40



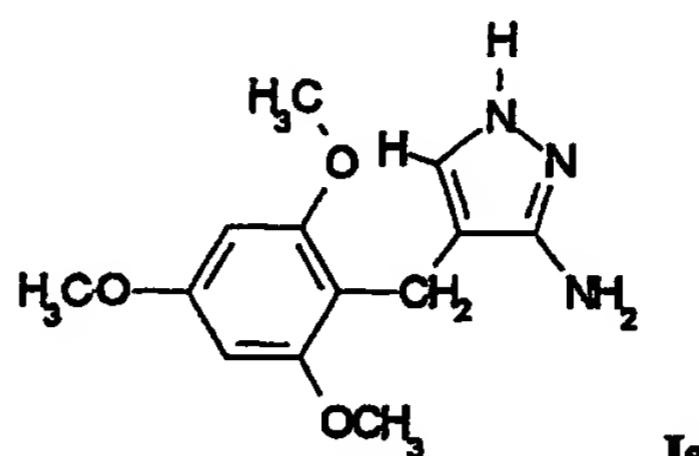
45

50 1.1 g (5 mmol) 2-(Methoxymethyl)-3-(4-dimethylaminophenyl)-2-propennitril IIIi werden in 60 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und zur Entfernung von Sauerstoff 30 Minuten unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 25 mg (0.027 mmol, 0.54 mol%) Wilkinson-Katalysator und 50 mg (0.36 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat zur siedenden Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch für 10 Stunden am Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen werden 1.6 g (15.2 mmol) Hydrazindihydrochlorid und 10 ml konzentrierte Salzsäure zum Reaktionsgemisch gegeben und dieses weitere 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die saure Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt, mit Diethylether ausgeschüttet und danach mit festem Natriumcarbonat alkalisch gestellt. Danach wird die Lösung mehrmals mit einem Diethylether/Essigsäureethylester-Gemisch extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet, mit 4 g Kieselgel versetzt und vom Lösungsmittel befreit. Der feste Rückstand wird an Kieselgel (4.5 x 15 cm) mit Dichlormethan/Methanol 20 : 1 als Laufmittelgemisch chromatographiert. Die Eluate werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 0.48 g (44.4%) orangefarbenes Harz, das nach den ^1H -NMR-Daten mit dem nach Beispiel Nr. 5 erhaltenen Pyrazol-3-amin Ii identisch ist.
DC: $R_f = 0.44$ (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

65

Beispiel 3

4-(2,4,6-trimethoxybenzyl)-1H-pyrazol-3-amin (Ie) nach Verfahren C



5

10

15

3.24 g (10 mmol) 3-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)-2-(phenylaminomethylen)-propanitril IVe und 3.15 g (30 mmol) Hydrazindihydrochlorid werden in einem Gemisch aus 50 ml Ethanol, 20 ml Wasser und 1 ml konzentrierter Salzsäure eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit festem Natriumcarbonat alkalisch gestellt, das Ethanol im Vakuum weitgehend entfernt und die verbleibende wäßrige Lösung viermal mit 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der harzartige Rückstand wird an Kieselgel (5 × 14 cm) mit Essigsäureethylester als Laufmittel chromatographiert, die erhaltenen Eluate werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 2.15 g (81.7%) farblosen Feststoff, der aus Diethylether umkristallisiert wird.

20

25

Schmp. = 159–161°C (Diethylether).

30

DC: R_f = 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Elementaranalyse: für $C_{13}H_{17}N_3O_3$ berechnet: C 59.30%, H 6.51%, N 15.96%, gefunden: C 59.29%, H 6.42%, N 15.53%.

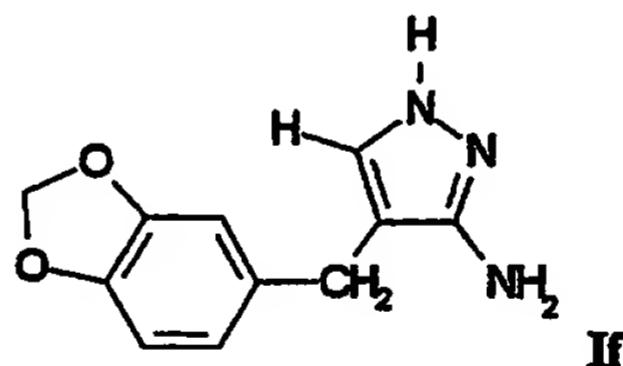
35

Massenspektrum (EI): für $C_{13}H_{17}N_3O_3$ berechnet: 263.1266, gefunden: 263.1194 m/z (%) = 264 (14.9), 263 (100) [M^+], 262 (11.0), 248 (18.4) [$M^+ - CH_3$], 232 (59.7), 230 (10.4), 217 (11.5), 216 (12.9), 201 (11.5), 186 (11.4), 168 (45.2) [$M^+ - C_4H_5N_3$], 167 (13.1), 162 (11.9), 155 (11.9), 151 (10.0), 150 (23.9), 139 (12.7), 133 (20.5), 132 (11.2), 120 (10.2), 117 (17.0), 101 (31.1), 96 (49.9) [$C_4H_6N_3$], 95 (15.1), 82 (13.9), 75 (10.0), 70 (32.1), 65 (11.7), 43 (12.9).

40

Beispiel 4

4-(3,4-Methylendioxybenzyl)-1H-pyrazol-3-amin (If) nach Verfahren C



45

50

55

2.78 g (10 mmol) 3-(3,4-Methylendioxyphenyl)-2-(phenylaminomethylen)-propanitril IVf und 3.15 g (30 mmol) Hydrazindihydrochlorid werden in einem Gemisch aus 60 ml Ethanol und 10 ml Wasser zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach 0.5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit festem Natriumcarbonat alkalisch gestellt, das Ethanol im Vakuum weitgehend entfernt und die verbleibende wäßrige Lösung viermal mit 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel (3.5 × 10 cm) mit Dichlormethan/Methanol 20 : 1 als Laufmittelgemisch chromatographiert, die erhaltenen Eluate werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 1.8 g (82.5%) farblosen Feststoff.

60

Schmp. = 109–113°C (Ethanol).

65

DC: R_f = 0.44 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Elementaranalyse: für $C_{11}H_{11}N_3O_2$ berechnet: C 60.82%, H 5.10%, N 19.34%, gefunden C 61.11%, H 5.18%, N 19.52%.

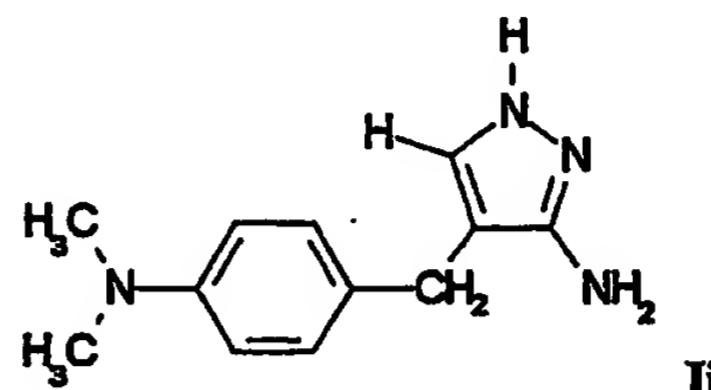
70

Beispiel 5

4-(4-Dimethylaminobenzyl)-1H-pyrazol-3-amin (Ii) nach Verfahren C

5

10



15

2.77 g (10 mmol) 3-(4-Dimethylaminophenyl)-2-(phenylaminomethylen)-propanitril IVi und 3.15 g (30 mmol) Hydrazindihydrochlorid werden in einem Gemisch aus 50 ml Ethanol, 20 ml Wasser und 1 ml konzentrierter Salzsäure eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit festem Natriumcarbonat alkalisch gestellt, das Ethanol im Vakuum weitgehend entfernt und die verbleibende wäßrige Lösung viermal mit 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der harzartige Rückstand wird an Kieselgel (5 × 20 cm) mit Essigsäureethylester als Laufmittel chromatographiert, die erhaltenen Eluate werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 1.82 g (84.1%) leicht braun gefärbte Kristalle.
 Schmp. = 99.5°C (Essigsäureethylester).
 DC: $R_f = 0.44$ (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10 : 1).
 Elementaranalyse: für $C_{12}H_{16}N_4$ berechnet: C 66.64%, H 7.46%, N 25.90%, gefunden: C 66.64%, H 7.40%, N 25.68%.

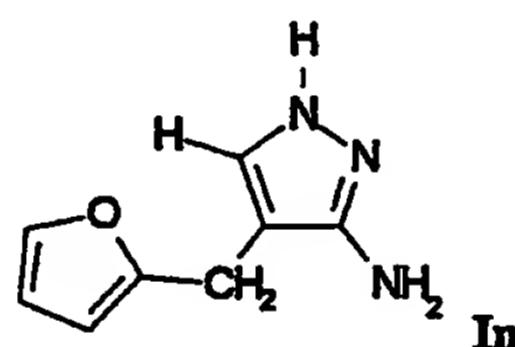
30

Beispiel 6

4-(2-Furylmethyl)-1H-pyrazol-3-amin (In) nach Verfahren C

35

40



45 2.24 g (10 mmol) 3-(2-Furyl)-2-(phenylaminomethylen)-propanitril IVn und 3.15 g (30 mmol) Hydrazindihydrochlorid werden in einem Gemisch aus 50 ml Ethanol, 20 ml Wasser und 1 ml konzentrierter Salzsäure eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit festem Natriumcarbonat alkalisch gestellt, das Ethanol im Vakuum entfernt und die verbleibende wäßrige Lösung viermal mit 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel (5 × 20 cm) mit Essigsäureethylester als Laufmittel chromatographiert, die erhaltenen Eluate werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 1.38 g (84.6%) braunes Öl, das zu einem hellbraunen Feststoff erstarrt, der aus Diethylether umkristallisiert wird.
 Schmp. = 52°C (Diethylether).
 55 DC: $R_f = 0.30$ (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10 : 1).
 Elementaranalyse: für $C_8H_9N_3O$ berechnet: C 58.88%, H 5.56%, N 25.75%, gefunden: C 59.12%, H 5.55%, N 25.69%.

60

65

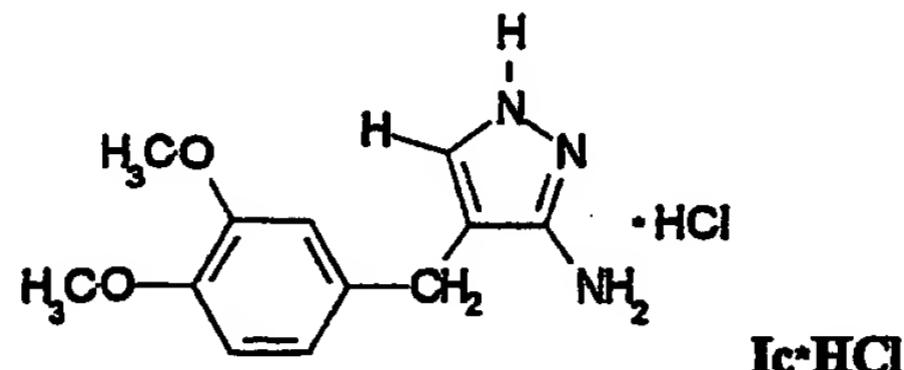
DE 43 33 659 A1

Herstellung von 4-Arylmethyl-1H-pyrazol-3-aminhydrochloriden

Beispiel 7

4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-1H-pyrazol-3-aminhydrochlorid (Ic·HCl) nach Verfahren A

5



5.7 g (21.5 mmol) 2-(Dimethoxymethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propanitril IIc und 6.8 g (64.8 mmol) Hydrazindihydrochlorid werden in 70 ml Ethanol, 70 ml Wasser und 10 ml konzentrierte Salzsäure 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Gemisch mit Natriumcarbonat neutral gestellt und das Ethanol im Vakuum entfernt. Der wäßrige Rückstand wird wieder angesäuert und zweimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird anschließend alkalisch gestellt und mehrmals mit einem Diethylether/Essigsäureethylester-Gemisch extrahiert. Diese organischen Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum auf etwa ein Drittel eingeengt. Nach Zugabe von Chlorwasserstoff in Diethylether werden 5.08 g (87.6%) schwach beigegebener, mikrokristalliner Feststoff erhalten. Durch Lösen in Ethanol und Ausfällen mit Diethylether wird das Pyrazol-3-aminhydrochlorid Ic·HCl analysenrein erhalten.

20

Schmp. = 176°C (Zersetzung und Sublimation, ab 192°C klare Schmelze).

25

DC: R_f = 0.43 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10 : 1; als freigesetztes Amin).

30

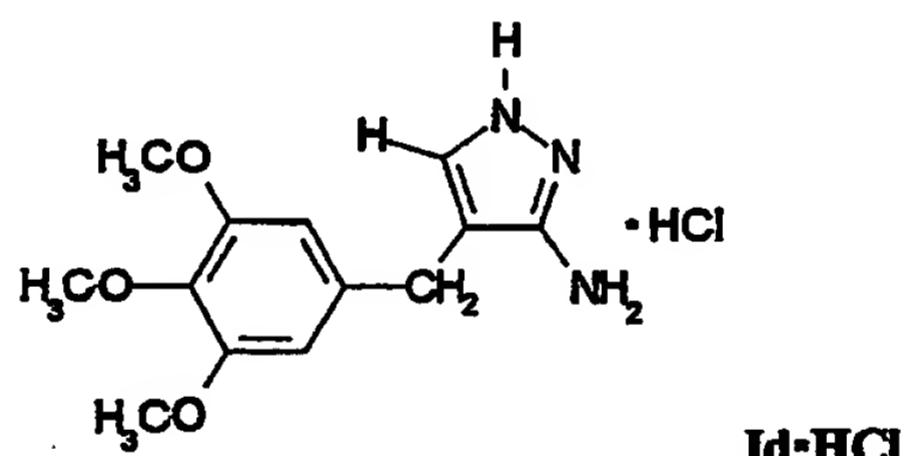
Elementaranalyse: für C₁₂H₁₆ClN₃O₂ berechnet: C 53.44%, H 5.98%, Cl 13.14%, N 15.58%, gefunden: C 53.62%, H 6.08%, Cl 13.16%, N 15.48%.

35

Beispiel 8

4-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-1H-pyrazol-3-aminhydrochlorid (Id·HCl) nach Verfahren A

35



Zu einer Lösung von 4 g (13.5 mmol) 2-(Dimethoxymethyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propanitril in 60 ml Ethanol werden 5.7 g (54.5 mmol) Hydrazindihydrochlorid, 10 ml Wasser und 0.5 ml konzentrierte Salzsäure gegeben und dieses Gemisch wird 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit Natriumcarbonat neutralisiert und das Ethanol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt, angesäuert und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird anschließend alkalisch gestellt und mehrmals mit einem Diethylether/Essigsäureethylester-Gemisch extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum auf etwa ein Drittel eingeengt und mit Chlorwasserstoff in Diethylether versetzt. Es fallen farblose Kristalle aus, von denen abgesaugt wird und die im Vakuum über Blaugel/Paraffin getrocknet werden. Es werden 3.2 g (78.2%) farblose Mikrokristalle erhalten.

50

Schmp. = 177°C (Zersetzungsbeginn, klare Schmelze ab 196°C).

55

DC: R_f = 0.43 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10 : 1; als freigesetztes Amin).

60

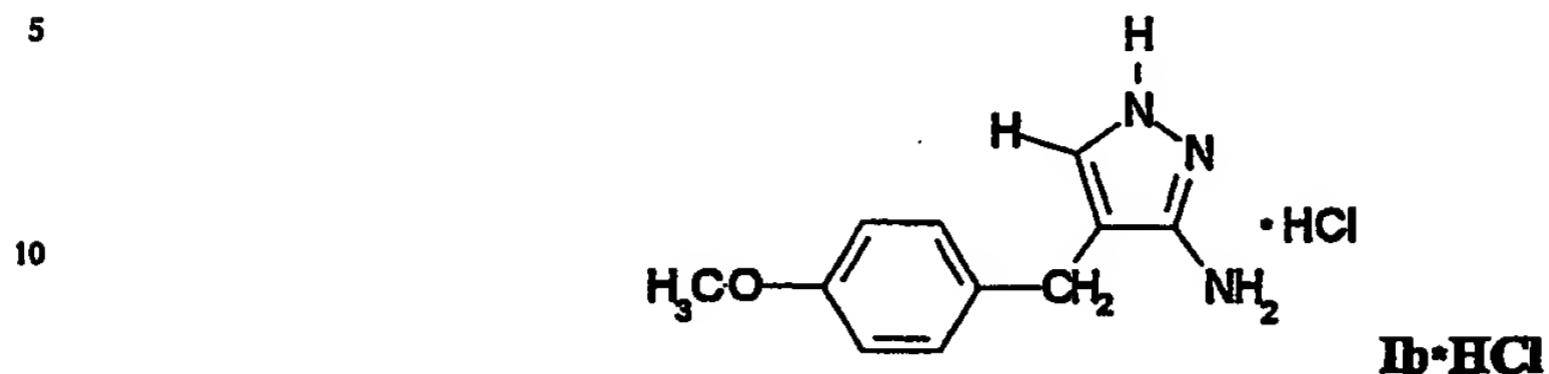
Elementaranalyse: für C₁₃H₁₈ClN₃O₃ berechnet: C 52.09%, H 6.05%, Cl 11.83%, N 14.02%, gefunden: C 52.17%, H 6.03%, Cl 11.78%, N 13.89%.

In analoger Weise wurden auch die Pyrazol-3-aminhydrochloride Ia·HCl und Ib·HCl hergestellt (siehe entsprechende Tabelle im Teil der Beschreibung).

65

Beispiel 9

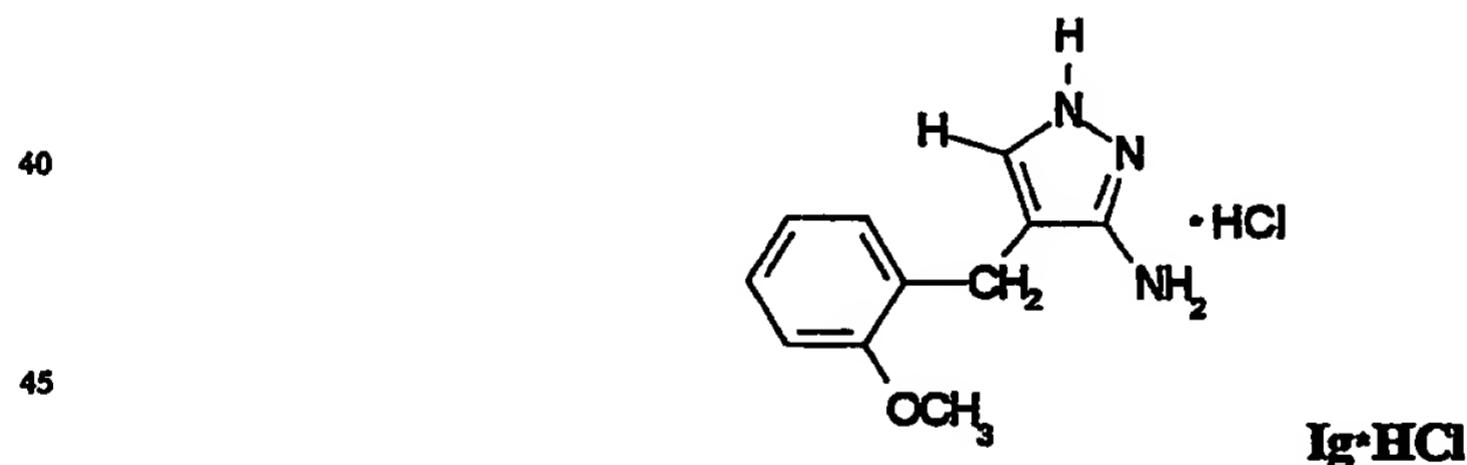
4-(4-Methoxybenzyl)-1H-pyrazol-3-aminhydrochlorid (Ib·HCl) nach Verfahren B



10.16 g (50 mmol) 2-(Methoxymethyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-propennitril IIIb werden in 150 ml wasserfreiem Methanol gelöst und 0.5 Stunden zur Entfernung von gelöstem Sauerstoff bei schwachem Stickstoffstrom unter Rückfluß erhitzt. Dann werden mit 170 mg (0.18 mmol, 0.37 mol%) Wilkinson-Katalysator und 200 mg (1.45 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat zur siedenden Lösung hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 5 Stunden am Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch im Vakuum auf 75 ml eingeengt und mit 15.75 g (150 mmol) Hydrazindihydrochlorid, 75 ml Wasser und 20 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Dieses Reaktionsgemisch wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend wird über weitere 3.5 Stunden kontinuierlich Methanol abdestilliert und durch die gleiche Menge an Wasser ersetzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung zweimal mit Diethylether ausgeschüttelt, alkalisch gestellt und mehrmals mit einem Diethylether/Essigsäureethylester-Gemisch extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und auf etwa ein Drittel des Volumens eingeengt. Nach der Zugabe von Chlorwasserstoff in Diethylether werden 11.8 g (98.5%) schwach gelb gefärbte Mikrokristalle erhalten.
Schmp. = 144°C (Zersetzung- und Sublimationsbeginn, ab 152°C klare Schmelze).
DC: R_f = 0.44 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10 : 1; als freigesetztes Amin).
Elementaranalyse: für C₁₁H₁₄ClN₃O berechnet: C 55.12%, H 5.89%, Cl 14.79%, N 17.53%, gefunden: C 55.10%, H 5.90%, Cl 14.75%, N 17.25%.

Beispiel 10

4-(2-Methoxybenzyl)-1H-pyrazol-3-aminhydrochlorid (Ig·HCl) nach Verfahren B



50

55

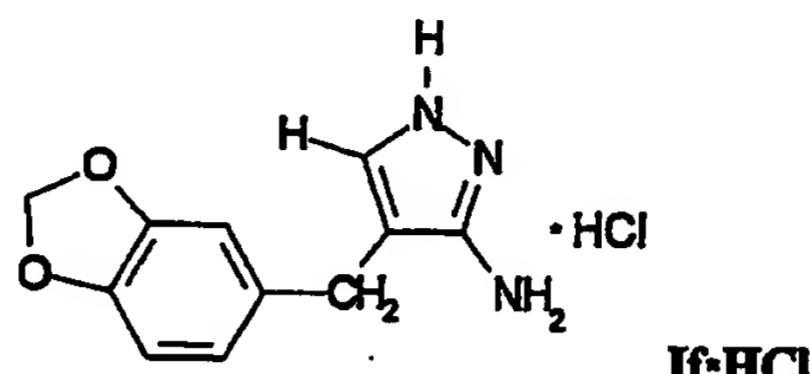
60

65

12.13 g (59.7 mmol) 2-(Methoxymethyl)-3-(2-methoxyphenyl)-2-propennitril IIIg werden in 150 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und zur Entfernung von Sauerstoff 0.5 Stunden bei schwachem Stickstoffstrom unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 120 mg (0.13 mmol, 0.22 mol%) Wilkinson-Katalysator und 200 mg (1.45 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat zur siedenden Lösung hinzugegeben und diese weitere 6.25 Stunden am Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit 18.8 g (179.1 mmol) Hydrazindihydrochlorid, 20 ml Wasser und 20 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird über 2 Stunden hinweg das Methanol kontinuierlich abdestilliert und durch gleiche Mengen Wasser ersetzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung zweimal mit Diethylether ausgeschüttelt, alkalisch gestellt und mehrmals mit einem Diethylether/Essigsäureethylester-Gemisch extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum auf etwa ein Drittel des Volumens eingeengt und mit Chlorwasserstoff in Diethylether versetzt. Es werden 10.06 g (70.3%) farblose Mikrokristalle erhalten.
Schmp. = 130°C (Sublimations- und Zersetzungsbeginn, ab 143°C klare Schmelze).
DC: R_f = 0.45 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10 : 1; als freigesetztes Amin).
Elementaranalyse: für C₁₁H₁₄ClN₃O berechnet: C 55.12%, H 5.89%, Cl 14.79%, N 17.53%, gefunden: C 55.17%, H 5.94%, Cl 14.99%, N 17.32%.
In völlig analoger Weise wurden auch die Pyrazol-3-aminhydrochloride Ia·HCl, Id·HCl, Ie·HCl, If·HCl, Ig·HCl, Ij·HCl, Ik·HCl, Im·HCl und Io·HCl hergestellt (siehe entsprechende Tabelle im Teil der Beschreibung).

Beispiel 11

4-(3,4-Methylendioxybenzyl)-1H-pyrazol-3-aminhydrochlorid (If·HCl) nach Verfahren C



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

2.78 g (10 mmol) 3-(3,4-Methylendioxyphenyl)-2-(phenylaminomethylen)-propanitril IVf und 3.15 g (30 mmol) Hydrazindihydrochlorid werden in einem Gemisch aus 60 ml Ethanol und 10 ml Wasser zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach 0.5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit festem Natriumcarbonat alkalisch gestellt, das Ethanol im Vakuum weitgehend entfernt und die verbleibende wäßrige Lösung viermal mit 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel (3.5 × 15 cm) mit Essigsäureethylester als Laufmittel chromatographiert, die erhaltenen Eluate werden vereinigt und im Vakuum auf etwa ein Drittel des ursprünglichen Volumens eingeengt. Von dem bei der Zugabe von Chlorwasserstoff in Diethylether ausgefallenen Feststoff wird abgesaugt, und dieser wird im Vakuum über Blaugel/Paraffin getrocknet. Man erhält 2.6 g (81.4%) farblose Mikrokristalle. Schmp. = 140°C (Sublimations- und Zersetzungsbeginn, ab 155°C klare Schmelze). DC: R_f = 0.44 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10 : 1; als freigesetztes Amin). Elementaranalyse: für C₁₁H₁₂ClN₃O₂ berechnet: C 52.08%, H 4.77%, Cl 13.97%, N 16.56%, gefunden: C 52.34%, H 4.72%, Cl 13.95%, N 16.62%.

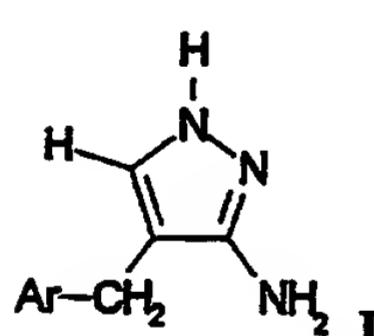
In analoger Weise wurden auch die Pyrazol-3-aminhydrochloride Ia·HCl, Ib·HCl, Ic·HCl, Id·HCl, Ig·HCl, Ih·HCl, Ij·HCl, Ik·HCl, Il·HCl, Im·HCl und Io·HCl hergestellt (siehe entsprechende Tabelle im Teil der Beschreibung).

Antibakterielle Wirkung gegenüber Staphylokokken

Für einen Agar-Diffusionstest wurde ein Testblättchen mit 5 µg 4-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-1H-pyrazol-3-aminhydrochlorid Id·HCl und ein Testblättchen mit 5 µg Trimethoprim (Sensi-Disc der Firma Becton Dickinson) auf eine mit Staphylokokken (isoliert aus einer Patientenurinprobe) beimpfte Kulturplatte gegeben. Nach der Inkubationszeit zeigten sich um beide Testblättchen deutliche Hemmhöfe mit Radien von jeweils 16 mm Größe.

Patentansprüche

1. 4-Aryl(Hetaryl)methyl-1H-pyrazol-3-amine der allgemeinen Formel I



worin Ar ausgewählt ist aus der Reihe der Substituenten:

Phenyl;

Phenyl, substituiert mit einem bis drei Substituenten aus der Gruppe Alkoxy (C₁–₃); Phenyl, substituiert mit einem Substituenten aus der Gruppe Alkyl (C₁–₃), Halogen, Dialkylamino (C₁–₃) und Methylendioxy;

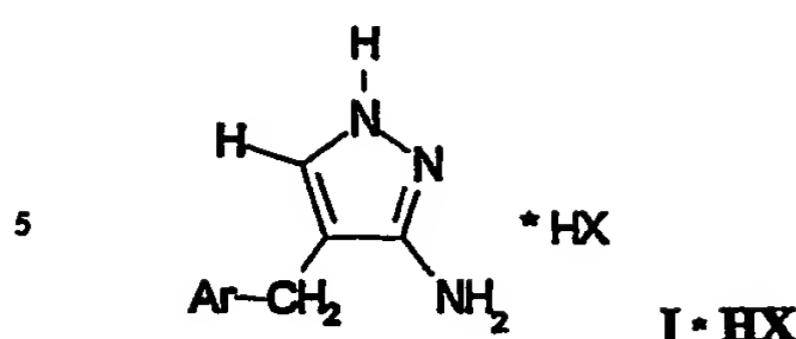
Naphthyl;

Furyl;

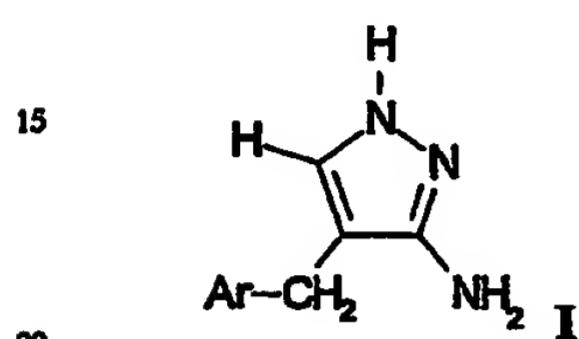
Thienyl;

wobei die beiden letzten als Hetaryl bezeichnet werden.

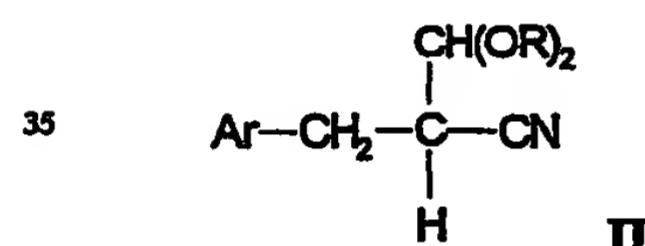
2. Salze der 4-Aryl(Hetaryl)methyl-1H-pyrazol-3-amine gemäß Anspruch 1, mit der allgemeinen Formel I·HX



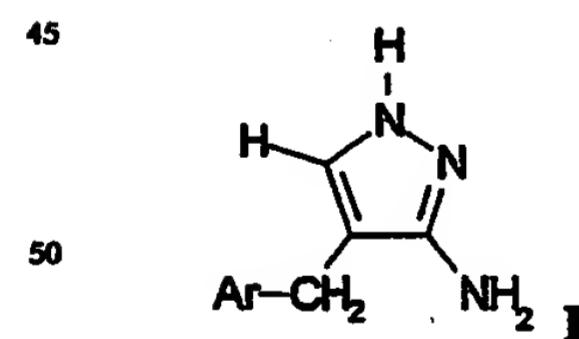
10 worin Ar die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat und X ausgewählt ist aus der Gruppe Halogen.
3. Verfahren zur Herstellung von 4-Aryl(Hetaryl)methyl-1H-pyrazol-3-aminen der Formel I



20 worin Ar ausgewählt ist aus der Reihe der Substituenten:
Phenyl;
Phenyl, substituiert mit einem bis drei Substituenten aus der Gruppe Alkoxy (C₁-3);
25 Phenyl, substituiert mit einem Substituenten aus der Gruppe Alkyl (C₁-3), Halogen, Dialkylamino (C₁-3) und Methylendioxy;
Naphthyl;
Furyl;
Thienyl;
30 wobei die beiden letzteren als Hetaryl bezeichnet werden,
dadurch gekennzeichnet, daß ein 3-Aryl-2-(dialkoxymethyl)-propanitrile der allgemeinen Formel II

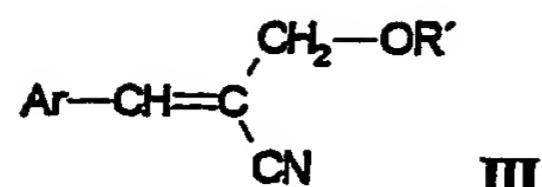


40 worin Ar die vorstehende Bedeutung hat und R Alkyl (C₁-3) darstellt,
in einem wasserhaltigen Alkohol in Gegenwart von Säure mit Hydraziniumsalzen in der Siedehitze zu den
Titelverbindungen der Formel I umgesetzt werden.
4. Verfahren zur Herstellung von 4-Aryl(Hetaryl)methyl-1H-pyrazol-3-aminen der Formel I



50 worin Ar ausgewählt ist aus der Reihe der Substituenten:
Phenyl;
Phenyl, substituiert mit einem bis drei Substituenten aus der Gruppe Alkoxy (C₁-3);
55 Phenyl, substituiert mit einem Substituenten aus der Gruppe Alkyl (C₁-3), Halogen, Dialkylamino (C₁-3) und Methylendioxy;
Naphthyl;
Furyl;
60 Thienyl;
wobei die beiden letzteren als Hetaryl bezeichnet werden,
dadurch gekennzeichnet, daß 3-Aryl-2-(alkoxymethyl)-2-propennitrile der allgemeinen Formel III

65

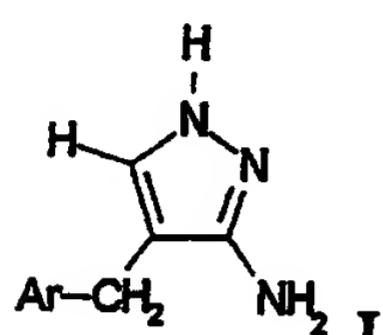


5

worin Ar die vorstehende Bedeutung hat und R' Alkyl (C_{1-3}) darstellt,
in einem wasserfreien Alkohol (ROH , wobei R Alkyl mit C_{1-3} bedeutet) unter Stickstoffatmosphäre in
Gegenwart von einem Rhodium(I)-Katalysator und katalytischer Mengen Base 1 bis 10 Stunden erhitzt
wird und nach Zugabe von Wasser, Säure und Hydraziniumsalz in der Siedehitze zu den Titelverbindungen
der Formel I umgesetzt werden.

10

5. Verfahren zur Herstellung von 4-Aryl(Hetaryl)methyl-1H-pyrazol-3-aminen der Formel I



15

20

worin Ar ausgewählt ist aus der Reihe der Substituenten:

Phenyl;

Phenyl, substituiert mit einem bis drei Substituenten aus der Gruppe Alkoxy (C_{1-3});

25

Phenyl, substituiert mit einem Substituenten aus der Gruppe Alkyl (C_{1-3}), Halogen, Dialkylamino (C_{1-3})
und Methylendioxy;

Naphthyl;

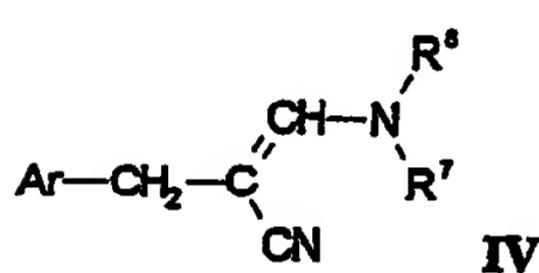
Furyl;

Thienyl;

30

wobei die beiden letzteren als Hetaryl bezeichnet werden,

dadurch gekennzeichnet, daß 3-Aryl(Hetaryl)-2-(aminomethylen)-propanitrile der allgemeinen Formel IV



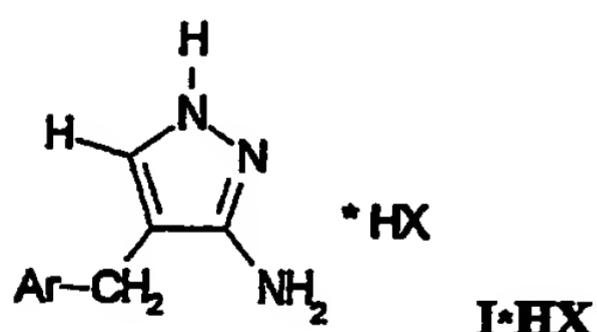
35

40

worin Ar die vorstehende Bedeutung hat und $\text{NR}'\text{R}^2$ ein primärer (NHR' , $\text{R}' \neq \text{H}$) oder sekundärer
($\text{NR}'\text{R}^2$, $\text{R}' \neq \text{H}$ und $\text{R}^2 \neq \text{H}$) Substituent ist,

mit Hydraziniumsalz in einem Alkohol (C_{1-3}) zur Titelverbindung der Formel I umgesetzt werden.6. Verfahren zur Herstellung von 4-Aryl(Hetaryl)methyl-1H-pyrazol-3-ammoniumsalzen der allgemeinen
Formel I*Hx

45



50

55

worin Ar ausgewählt ist aus der Reihe der Substituenten:

Phenyl;

Phenyl, substituiert mit einem bis drei Substituenten aus der Gruppe Alkoxy (C_{1-3});

60

Phenyl, substituiert mit einem Substituenten aus der Gruppe Alkyl (C_{1-3}), Halogen, Dialkylamino (C_{1-3})
und Methylendioxy;

Naphthyl;

Thienyl;

wobei letzterer als Hetaryl bezeichnet wird,

und X ausgewählt ist aus der Gruppe Halogen,

65

dadurch gekennzeichnet, daß 3-Aryl(Hetaryl)methyl-1H-pyrazol-3-amine der Formel I, erhalten nach einem
Verfahren gemäß der Ansprüche 3 bis 5, in einem aprotischen Lösungsmittel unter wasserfreien Bedingun-
gen mit Halogenwasserstoff umgesetzt werden.

- Leerseite -